

# Innowacyjne rozwiązania technologiczne w zakresie preparatów do oczu

Krzysztof Niwiński<sup>1</sup>, Renata Jachowicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Adres do korespondencji: Krzysztof Niwiński, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: [krzysztof.niwiński@uj.edu.pl](mailto:krzysztof.niwiński@uj.edu.pl)

**K**rople do oczu stanowią ok. 70% produkowanych leków do oczu w formie jałowych rozwiązań, zawieszin i emulsji. W zależności od rodzaju i przeznaczenia mogą zawierać substancje pomocnicze regulujące pH, ciśnienie osmotyczne, lepkość preparatu, a także zwiększające rozpuszczalność substancji leczniczej oraz trwałość leku. Do preparatów w opakowaniach wielodawkowych, zawierających wodę jako rozpuszczalnik, zalecane jest dodawanie środków konserwujących, które według wymagań farmakopealnych muszą być zgodne z pozostałymi składnikami leku oraz zapewniać skuteczność działania przez cały okres stosowania. W świetle wyników badań dotyczących ich działania drażniącego/toksycznego na tkanki gałki ocznej, zwłaszcza w przypadku długotrwałej terapii, jednym z istotnych kierunków projektowania postaci leku jest poszukiwanie rozwiązań, które umożliwiłyby tworzenie receptury leku bez konieczności uwzględnienia w składzie środków konserwujących.

Od pewnego czasu na polskim rynku farmaceutycznym obecne są wielodawkowe krople do oczu nie zawierające substancji konserwujących (PFMD, ang. *preservative-free multidose*). Preparaty takie są szczególnie korzystne dla pacjentów poddawanych długotrwałej terapii, np. z jaskrą, upośledzeniem wytwarzania płynu łzowego, dla osób narażonych na trudne warunki środowiskowe, a także noszących soczewki kontaktowe.

Istnieje kilka rozwiązań konstrukcyjnych mających na celu zapewnienie i utrzymanie odpowiedniej trwałości mikrobiologicznej leków po pierwszym otwarciu opakowania wielodawkowego. Obejmują one zawory jednokierunkowe, wbudowane pompki, filtry wyjąławiające, posrebrzane elementy i elastyczne pojemniki wewnętrzne.

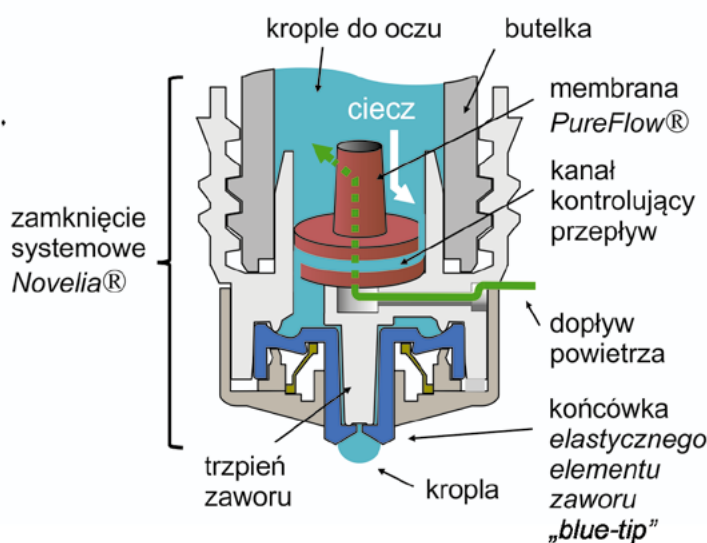
**Innovative technological solutions for eye preparations** · Appropriate quality, effectiveness and safety are the main features in development of medicines. Therefore, drug advancement in this area includes research on dosage forms as well as containers and applicators. Many of modern developments aim to facilitate self-administration of medicinal products, improving their stability and implementation of innovative e-technologies supporting ophthalmic therapy. Examples of innovative technological solutions are presented in this publication.

**Keywords:** eye drops, multidose eyedropper, applicator, insert.

© Farm Pol, 2019, 75(4): 219–223

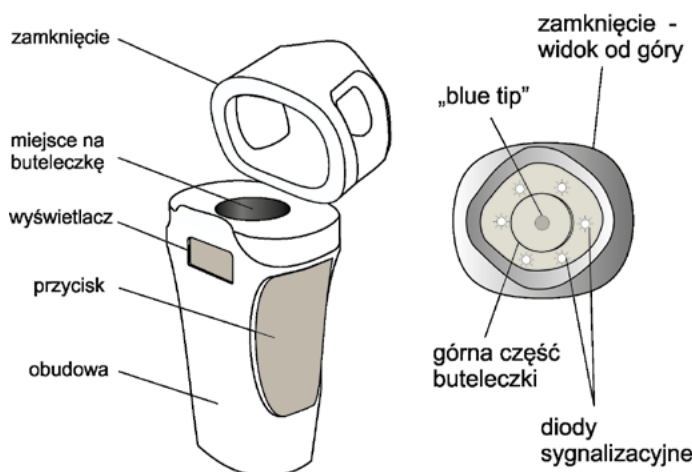
Powyższe elementy znalazły zastosowanie w systemach: *COMOD*® (Ursapharm), *ABAK*® (Spectrum Thea Pharmaceuticals), *Ophthalmic pump system SP 570* (Rexam), *Ophthalmic Squeeze Dispenser* (Aptar Pharma), *Aero Pump's 3K*® (Aero Pump GmbH), powodując, że krople można stosować w niektórych przypadkach nawet do trzech miesięcy po otwarciu opakowania.

Ostatnio zostały wprowadzone do leczenia preparaty w innowacyjnych opakowaniach wielodawkowych opracowanych przez firmę Namera pod nazwą *Novelia*®. Jest to modułowy system umożliwiający przygotowanie opakowań o różnej pojemności, tj. od 5 do 15 mL, do kropli o różnych lepkościach w zakresach: 1–10 cP, 10–200 cP lub 200–1500 cP i zaprogramowanej wielkości kropli w granicach od 25 do 55 µL. Za odpowiednie dozowanie i kompensację podciśnienia w butelce odpowiedzialne są dwa niezależne konstrukcyjne, ale wzajemnie uzupełniające się funkcjonalne elementy: wylotowy zawór dozujący i membrana *PureFlow*®. Zawór wylotowy zapewnia jednokierunkowy wypływ kropli o odpowiedniej



**Rycina 1.** Schemat zamknięcia opakowania kropli wielodawkowych w systemie Novelia®.

**Figure 1.** Scheme of the Novelia® multidose eyedropper lid.



**Rycina 2.** Budowa nasadki e-Novelia®: A – widok ogólny, B – widok z góry (na podstawie materiałów firmy Namera).

**Figure 2.** e-Novelia® device: A – general view, B – plan view (based on Namera's materials).

objętości oraz zabezpiecza przed zwrotną kontaminacją. Drugi element, tj. cienka membrana PureFlow® z polimeru silikonowego, nieprzepuszczalna dla cieczy i drobnoustrojów, umożliwia wyrównanie ciśnień wewnątrz i na zewnątrz opakowania. Dodatkowe zabezpieczenie elementów stykających się z dozowanym preparatem: końcówki zaworu wylotowego i wewnętrznej powierzchni nakrętki zabezpieczającej stanowi obecność jonów srebra [1].

Optymalizacji poddano także kolorystykę poszczególnych części opakowania. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że kontrastowe zestawienie niebieskiej końcówki, tzw. *blue tip*, z białym kolorem trzpienia zaworu i górnej

części opakowania znacząco podnosi widoczność pojawiającej się kropli i ułatwia aplikację.

Użycie opakowania jest intuicyjne – uwolnienie kropli z opakowania jest wyzwalane poprzez ściśnięcie butelki. Na skutek wzrostu ciśnienia następuje otwarcie zaworu i wypływ kropli. Po zwolnieniu nacisku, zawór dozujący ulega natychmiastowemu zamknięciu, a ciśnienie w opakowaniu jest niższe niż na zewnątrz, co powoduje migrację powietrza na zasadzie dyfuzji przez membranę PureFlow® do momentu wyrównania różnicy ciśnień. Niezależnie od użytej siły nacisku na butelkę zostaje uwolniona jedna kropla o ściśle zdefiniowanej objętości. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu specjalnego elementu kontrolującego przepływ, dostosowanego do lepkości płynu [2].

Opakowanie stanowią butelki wykonane z polietylenu lub polipropylenu, poddawane sterylizacji radiacyjnej lub za pomocą tlenku etylenu, oraz nakrętki zabezpieczające zwykle, wentylowane lub z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci. Wg informacji producenta, proces wytwórczy opakowania obejmuje także automatyczną kontrolę, prowadzoną *on-line* dla każdej opuszczającej linię produkcyjną jednostki.

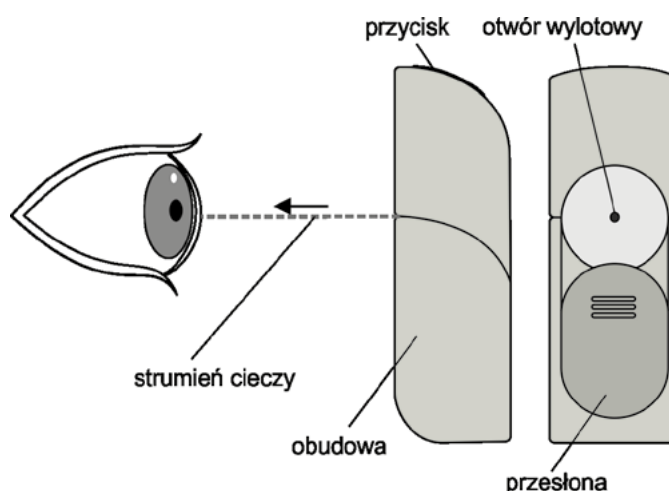
Celem ułatwienia dokładnego podania oraz zwiększenia bezpieczeństwa stosowania preparatów w opakowaniach Novelia® (rycina 1), opracowano elektroniczną nakładkę e-Novelia® (rycina 2). Ma ona formę zaopatrzonego w duży przycisk i wyświetlacz pojemnika, w którym umieszcza się opakowanie wielodawkowe z kroplami do oczu. Ażurowe zamknięcie pojemnika spełnia dwie funkcje: unieruchamia wewnątrz buteleczkę i umożliwia poprawne oraz stabilne oparcie nakładki w oczodole, co gwarantuje właściwą lokalizację końcówki dozującej względem gałki ocznej. Poprawne umieszczenie aplikatora jest sygnalizowane z użyciem systemu zielonych i czerwonych diod zainstalowanych w zamknięciu nakładki. Układ elektroniczny urządzenia łączy się ze smartfonem użytkownika, który za pomocą dedykowanej aplikacji informowany jest o konieczności przyjęcia kropli, ilości leku pozostającej w opakowaniu lub konieczności zakupu nowego. Alarm urządzenia przypomina o porze aplikacji i ostrzega w przypadku przekroczenia terminu przydatności do użycia. Urządzenie wykrywa niewłaściwą aplikację, zapisuje historię wszystkich aplikacji i ich zgodność z narzuconym schematem leczenia. Interaktywna aplikacja na smartfonie zawiera także instrukcję podawania kropli „krok po kroku” oraz umożliwia łatwe odnalezienie zagubionego opakowania [3].

W celu zwiększenia trwałości preparatów wytworzono opakowanie SteriDrop™ w postaci tuby połączonej z częścią dozującą *Ophthalmic Squeeze Dispenser* opracowaną przez firmę Aptar Pharma

[4]. Wielowarstwowa ściana tuby (*Polyfoil®*, Hoffman Neopac AG) zabezpiecza zawartość przed czynnikami zewnętrznymi: światłem, powietrzem, parą wodną oraz migracją składników leku. Jest to możliwe, gdyż jedna z warstw została wykonana z folii aluminiowej, co ponad czterokrotnie zmniejsza przenikalność pary wodnej i tlenu w porównaniu do zwykle stosowanych buteleczek polietylenowych. Odpowiednio dobrane właściwości mechaniczne materiału tuby pozwalają na wyciśnięcie kropli w sposób precyzyjny i powtarzalny. Oprócz wymienionych zalet zastosowanie tego rodzaju opakowań niesie również korzyści technologiczne, takie jak: jednoetapowy cykl napełniania i zatapiania tub bez konieczności zespawania zasobnika (buteleczki) i aplikatora (dozownika), możliwość zadrukowania całej powierzchni czy mniejsze zużycie materiałów, zwłaszcza w porównaniu z opakowaniami typu *unit-dose*.

Dużą wagę przywiązuje się do rozwiązań mających na celu poprawę dokładności podania i zwiększenie komfortu pacjenta. Opracowywane są coraz to nowe podstawki do konwencjonalnych butelek z kroplami do oczu, których zadaniem jest zapewnienie podparcia i odpowiednie zlokalizowanie końcówki aplikacyjnej względem gałki ocznej. Podstawki takie mogą być zintegrowane z opakowaniem lub być elementem dodatkowym, mają różne kształty, ale ich konstrukcja uwzględnia zwykle dwa rozwiązania: odpowiednio ukształtowaną powierzchnię styku z okolicą oczodołową i dostosowane do konstrukcji butelki gniazdo do jej zamocowania. Jeszcze większe korzyści przynosi skojarzenie takich ułatwień z konstrukcją umożliwiającą podanie bez odchylania głowy. Istnieje kilka tego rodzaju rozwiązań, jednak na chwilę obecną nie zostały one wprowadzone do praktyki terapeutycznej. Wskazywane zalety obejmują zwiększoną precyzję aplikacji, zminimalizowane ryzyko kontaminacji zawartości butelki i dobrą akceptację przez pacjentów, co w efekcie daje poprawę skuteczności terapii. Opracowywane są także odmienne koncepcje podania, całkowicie różne od dotychczas stosowanych.

Innowacyjna technologia aplikacji płynnego leku na powierzchnię gałki ocznej pod nazwą *AccuStream™* została opracowana przez firmę Kedalion Therapeutics. Urządzenie dozujące ma formę niewielkiego aplikatora z przesuwным elementem stanowiącym przesłonę zabezpieczającą otwór wylotowy urządzenia (**rycina 3**). Po odsłonięciu otworu i naciśnięciu przycisku, pacjent wyzwala dawkę leku w kierunku gałki ocznej. Istotną nowością jest brak konieczności przechylania głowy – aplikator ustawia się naprzeciw oka, na jego wysokości. Aparat jest wyposażony w „system celowniczy” zwiększający precyzję podania. Wbudowany



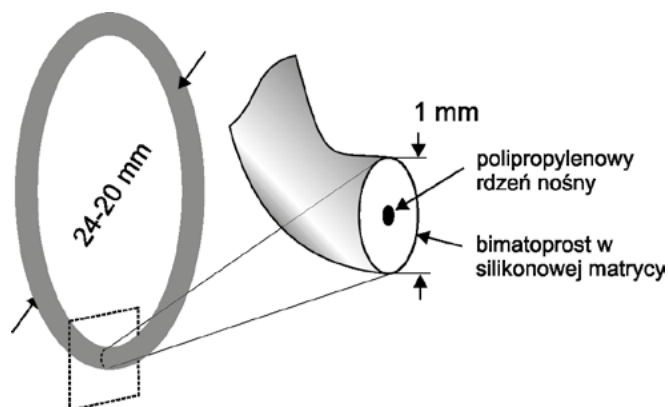
**Rycina 3.** Aplikator *AccuStream™* (na podstawie materiałów firmy Kedalion Therapeutics).

**Figure 3.** *AccuStream™* applicator (based on Kedalion Therapeutics' materials).

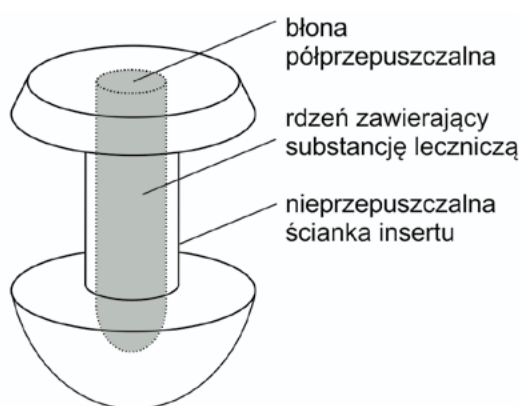
generator ultradźwiękowy odpowiada za wytworzenie i wyrzucenie mikroskopijnego strumienia cieczy na powierzchnię gałki ocznej. Taki sposób podania umożliwia zmniejszenie koniecznej dawki substancji leczniczej o ok. 80% w porównaniu do konwencjonalnych kropli ocznych. W badaniach klinicznych wykazano, że w przypadku *AccuStream™*, przy zastosowaniu dawki o 70% mniejszej, efekt terapeutyczny jest porównywalny z uzyskiwanym przy użyciu standardowych kropli ocznych. Zaobserwowano także zmniejszenie częstości występowania niepożądanych efektów o 35%, a 45% pacjentów uznało użycie aplikatora *AccuStream™* za bardziej komfortowe [5].

Alternatywnym do kropli sposobem podania substancji leczniczych stosowanych długotrwale, np. obniżających ciśnienie śródgałkowe w przebiegu jaskry, jest wprowadzanie wkładek do worka spojówkowego.

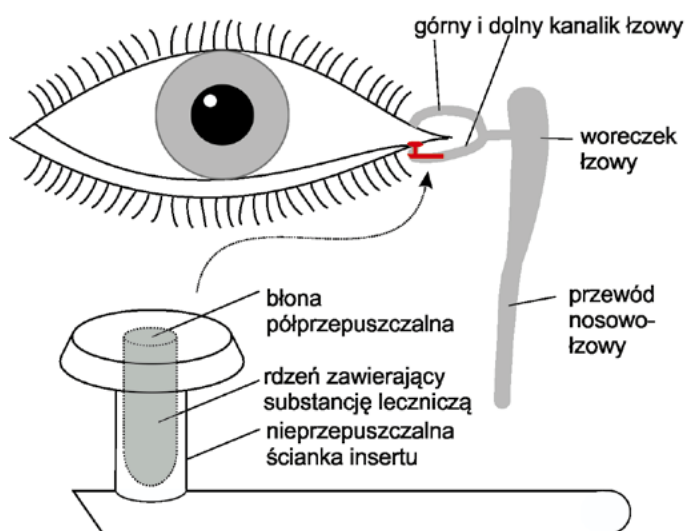
Opracowano wkładkę w postaci pierścienia o średnicy ok 24–29 mm i grubości ok. 1 mm, do podania bimatoprostu przez 6 miesięcy (**rycina 4**). Polipropylenowy rdzeń pierścienia pełni funkcję nośną i jest otoczony silikonowym polimerem, do którego inkorporowano 13 mg bimatoprostu. Wkładkę umieszcza się obwodowo pod powiekami, a stosunkowo duża średnica powoduje, że jest ona niemal całkowicie niewidoczna z zewnątrz i nie ogranicza pola widzenia. Przewiduje się wytwarzanie pierścieni o różnych średnicach, w celu właściwego dopasowania do warunków anatomicznych konkretnego pacjenta. Aplikacji i ewentualnej wymiany pierścienia dokonuje się w warunkach ambulatoryjnych. Wkładka jest przeznaczona zwłaszcza dla pacjentów mających trudności w przestrzeganiu schematu leczenia z użyciem



**Rycina 4.** Insert pierścieniowy z bimatopresem.  
**Figure 4.** Bimatoprost ocular insert.



**Rycina 5.**  
 Schemat budowy  
 insertu do punktu  
 łzowego.  
**Figure 5.**  
 Scheme of punctal  
 plug.



**Rycina 6.** Schemat budowy insertu Evolute®.  
**Figure 6.** Scheme of Evolute® punctal plug.

konwencjonalnych postaci leku. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność terapeutyczną w postaci obniżenia ciśnienia śródgałkowego o ok. 5 mm Hg przez 6 miesięcy. Co więcej, 85% pacjentów uznało tę metodę leczenia za komfortową. Substancja lecznicza uwalniana jest ze zmienną szybkością: na początku 35 µg dziennie, a w końcowym

okresie 6 µg/dobę. Sumarycznie zostaje uwolnione 2,5 mg bimatoprostu [6, 7].

Od lat 70. XX w. rozwijana jest metoda dostarczania substancji leczniczych, za pomocą insertów do kanalików łzowych (PPs, ang. *Punctal Plugs*) (**rycina 5**). Są to wkładki o bardzo małych rozmiarach (2 × 0,3 mm), umieszczane w wejściu kanalika łzowego (tzw. punkt łzowy) w kącie wewnętrznym oka. Do ich wytworzenia stosowane są polimery rozpuszczalne, np. kolagen, poliwinylpirolidon, kwas glikolowy lub nierozpuszczalne, takie jak: silikon, teflon, polikaprolakton, polidioksanon lub pochodne metakrylowe. Jednostronnie zaokrąglona forma wkładki zaopatrzonej w kołnierz oporowy wynika z ukształtowania miejsca aplikacji: stożkowy koniec umożliwia łatwe wprowadzenie do kanalika, a kołnierz zapobiega przedostaniu się do dalszej części kanalika, co groziłoby zacięciem lub usunięciem insertu do jamy nosowej. Wkładka posiada pustą przestrzeń wewnętrzną, w której umieszczony jest zbiornik z substancją leczniczą otoczony błoną półprzepuszczalną. Na przestrzeni lat opracowano formy insertów do leczenia zespołu suchego oka, ale także stosowane w innych schorzeniach zawierające m.in. latanoprost, olopatadynę, cyklosporynę A, antybiotyk – moksifloksacynę. Do objawów niepożądanych stosowania insertów punktowych należą m.in. łzawienie, zapalenie lub zwężenie kanalika łzowego [8].

Szczególnym przykładem takiej wkładki jest SmartPLUG™ (Medenium, USA), bowiem do jej budowy użyto termowrażliwego kopolimeru sterylometakrylanu (SMA) i metylometakrylanu (MMA). Temperatura przejścia szklistego kopolimeru jest zbliżona do temperatury ludzkiego ciała, co powoduje, że początkowe wymiary (pręcika) wynoszące 0,4 × 9 mm zmieniają się po aplikacji do 1,0 × 2 mm, powodując dopasowanie do punktu łzowego [8].

Rozwinięcie idei PPs pod nazwą Evolute® lub PPDS (*Punctal Plug Delivery System*) przedstawiła firma Mati Therapeutics Inc (**rycina 6**). Zaprojektowano silikonową wkładkę w kształcie fajki, dostosowaną do kształtu początkowego fragmentu kanalika. Jej krótka część boczna pozostaje w kontakcie z płynem łzowym w worku spojówkowym i zapobiega przedostaniu się insertu do jamy nosowej. Część ta zawiera rdzeń, stanowiący właściwy rezerwuuar substancji leczniczej, uwalnianej jednokierunkowo w kierunku gałki ocznej, co zmniejsza wchłanianie ogólne. Zbiornik substancji czynnej jest powleczony nierozpuszczalną błoną o zdefiniowanej przepuszczalności. Ze względu na zastosowanie polimerów nieulegających biodegradacji, układ uwalnia substancję leczniczą w zaprogramowany sposób, a dodatkową zaletą jest możliwość łatwego i natychmiastowego usunięcia wkładki za pomocą zwykłej pęsety [9].



Koncepcja przezroczystych wkładek o nerkowatym kształcie, umieszczanych pod górną powieką, określanych jako *Topical Ophthalmic Drug Delivery Device* (TODDD) została opracowana przez Amorphex Therapeutics. Substancje lecznicze, takie jak: tymolol, prostaglandyny, pilokarpina, brymonidyna, środki przeciwzapalne i antybiotyki mogą być wprowadzone do matrycy podczas procesu polimeryzacji. Możliwe jest inkorporowanie pojedynczej substancji, mieszaniny substancji leczniczych lub kilku substancji leczniczych rozmieszczonych w odseparowanych od siebie obszarach wkładki, co daje możliwość uniknięcia ewentualnych niezgodności. We wstępnych badaniach klinicznych wykazano, że wkładka z tymololem może pozostawać pod powieką przez 6 miesięcy, zapewniając zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego o 16–22%, przy ekspozycji pacjenta na dawkę będącą zaledwie 1/5–1/6 dawki, jaką pacjent otrzymałby w przypadku terapii z użyciem kropli ocznych. U niewielkich pacjentów stwierdzano zaczerwienienie oczu lub przemieszczanie się wkładki z pierwotnej lokalizacji. Zaletą przedstawionego rozwiązania jest możliwość pozaambulatoryjnej aplikacji lub usunięcia przez personel (pielęgniarki, opiekunów), a nawet samych pacjentów, po krótkim przeszkoleniu [10, 11].

Nadrzędnym celem wszystkich przedstawionych powyżej przykładów jest poprawa skuteczności i bezpieczeństwa leczenia okulistycznego oraz

zwiększenie komfortu pacjentów. Próby realizacji tego celu prowadzą do ulepszania istniejących lub powstania nowych rozwiązań technologicznych, konstrukcyjnych i materiałowych, które być może zostaną wdrożone do leczenia na masową skalę.

Otrzymano: 2019.04.18 · Zaakceptowano: 2019.04.26

## Piśmiennictwo

1. Sellier F.: User testing: critical for truly understanding patient needs. *Ophthalmic Drug Delivery* 2019, 94: 36–38.
2. Sellier F.: *Nemera eyedroppers designed for patients*. Frederick Furness Publishing Ltd. 2018, [www.ondrugdelivery.com](http://www.ondrugdelivery.com) (dostęp: 15.01.2019)
3. [www.nemera.net](http://www.nemera.net) (dostęp: 7.03.2019).
4. Czech A., Niwiński K., Jachowicz R.: Wielodawkowe systemy dozowania kropli do oczu bez środków konserwujących. *Farmacja Polska* 2016, 72(1):43–45.
5. Noymer P., Ivri E., Quintana R., Blumenkranz M.: *AcuStream™: bringing topical ophthalmic drug delivery into the modern era*. *Ophthalmic Drug Delivery* 2019, 94: 36–38.
6. Brandt J.D., Sall K., DuBiner H., Benza R., Alster Y., Walker G., Semba C.P.: Six-Month Intraocular Pressure Reduction with a Topical Bimatoprost Ocular Insert. *Ophthalmology* 2016, 123(8): 1685–1693.
7. Brandt J.D., DuBiner H., Benza R., Sall K., Alster Y., Walker G., Semba C.P.: Long-term Safety and Efficacy of a Sustained-Release Bimatoprost Ocular Ring. *Ophthalmology* 2017, 124(10): 1565–1566.
8. Yellepeddi V.K., Sheshala R., McMillan H., Gujral C., Jones D., Singh T.R.R.: Punctal plug: a medical device to treat dry eye syndrome and for sustained drug delivery to the eye. *Drug Discovery Today* 2015, 20(7).
9. Muller C.: Chief Commercial Officer and Deepank Utkhedhe, Chief Scientific Officer, *Therapy without drops: a reality*. *Ophthalmic Drug Delivery* 2016, 63: 26–27.
10. New Frontiers in Sustained Release. [www.reviewofophthalmology.com](http://www.reviewofophthalmology.com) (dostęp: 7.03.2019).
11. Reinventing Glaucoma Therapy. [www.reviewofoptometry.com](http://www.reviewofoptometry.com) (dostęp: 7.03.2019).